

Dijagnostičko-terapijski pristup u bolesnika s Philadelphia pozitivnom kroničnom mijeloidnom leukemijom – Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematoloških bolesti (Krohem)

Diagnosis and Therapy for Patients with Philadelphia positive chronic myeloid leukemia – Guidelines of Croatian cooperative group for hematologic disorders (Krohem)

Boris Labar^{1*}, Dubravka Sertić¹, Sanja Davidović², Renata Zadro³, Ružica Lasan-Trčić², Rajko Kušec⁴, Branimir Jakšić⁵, Ljubica Škare-Librenjak⁶, Antica Duletić-Naćinović⁷, Jasminka Petričević-Sinčić⁸, Dubravka Čaržavec⁹, Velka Gverić-Krečak¹⁰, Božena Coha¹¹, Elizabeta Čorović¹², Zlata Nemet-Lojan¹³, Renata Babok-Flegarić¹⁴

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

² Citogenetski laboratorij, Klinika za dječje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

³ Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, KBC Zagreb, Zagreb

⁴ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Dubrava, Zagreb

⁵ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur Zagreb, Zagreb

⁶ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Split, Split

⁷ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Rijeka, Rijeka

⁸ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Osijek, Osijek

⁹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

¹⁰ Internistički odjel, OB Šibenik, Šibenik

¹¹ Internistički odjel, OB "Josip Benčević", Slavonski Brod

¹² Internistički odjel, OB Dubrovnik, Dubrovnik

¹³ Internistički odjel, OB Koprivnica, Koprivnica

¹⁴ Internistički odjel, OB Varaždin, Varaždin

Svi liječnici-autori aktivni su članovi Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – Krohem, koja djeluje unutar Društva za hematologiju i transfuziju Hrvatskoga liječničkog zbora

Primljeno: 7. 2. 2011.

Prihvaćeno: 21. 2. 2011.

Adresa za dopisivanje:

***Prof. dr. sc. Boris Labar, dr. med.**

Zavod za hematologiju,

Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb

Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

e-mail: boris.labar@inet.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Cilj: Prijedlog Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (Krohem) smjernica dijagnostičkog i terapijskog pristupa za Philadelphia pozitivnu kroničnu mijeloidnu leukemiju. **Metode:** Dijagnoza KML-a temelji se na kriterijima dijagnostike i podjele mijeloidnih zloćudnih tumora Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Razina terapijskih preporuka polazi od pokazatelja koje predlaže elektronički izvor medicinskih informacija UpToDate®. **Rezultati:** Za dijagnozu KML-a potrebno je dokazati prisustvo Philadelphia kromosoma tehnikama klasične citogenetike ili BCR-ABL prijepis FISH-om ili molekularnim tehnikama. Liječenje se temelji na primjeni inhibitora tirozin kinaze. Dasatinib i nilotinib pokazuju bolji antileukemijski učinak od imatiniba. Zbog raspoloživosti lijekova u Hrvatskoj, u ovom trenutku imatinib se i dalje primjenjuje u prvoj liniji terapije. U bolesnika s nepovoljnim odgovorom, ovisno o prethodnom liječenju, u drugoj liniji primjenjuju se bilo dasatinib ili nilotinib. U uznapredovanoj fazi bolesti, ubrzanoj fazi ili blastičnoj krizi, terapija izbora je alogena transplantacija. Prije transplantacije predlaže se liječenje inhibitorima tirozin kinaze, kako bi se smanjila leukemijska masa bolesti. Bolesnici s mutacijom abl proteina T315I otporni su na liječenje inhibitorima tirozin kinaze i zahtijevaju što je moguće brže liječenje alogenom transplantacijom.

Rasprava i zaključak: Terapija izbora u Ph+ KML-u u kroničnoj fazi su inhibitori tirozin kinaze. U bolesnika s optimalnim terapijskim odgovorom postiže se dugotrajna kontrola bolesti i dobra kvaliteta života. U uznapredovanoj fazi bolesti i mutaciji T315I, terapija izbora je alogena transplantacija.

Ključne riječi: inhibitori tirozin kinaze, smjernice dijagnostike i liječenja KML-a, transplantacija alogenih krvotvornih matičnih stanica

Abstract. Aim: Guidelines for diagnosis and therapy of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia are proposed by Croatian cooperative group for hematological diseases – Krohem. **Methods:** Diagnosis and classification of CML is based on the criteria proposed by WHO. The level of treatment recommendation is based on the UpToDate® (web based medical community database) criteria. **Results:** For CML diagnosis it is mandatory to prove the Philadelphia chromosome with G-banding technique or to prove BCR-ABL transcript by FISH method or molecular analysis. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are treatment of choice for CML. A significantly better antileukemic activity is associated with dasatinib or nilotinib therapy compared to imatinib. But these drugs are not available for first line therapy in Croatia. Because of that imatinib is still the first line therapy. For second line therapy patients should receive dasatinib or nilotinib depending on the previous therapy. In accelerated phase or blastic crisis allogeneic stem cell transplantation is the treatment of choice. Before transplant, tyrosine kinase inhibitors should be given to decrease the leukemic mass. Patients with T315I mutation are resistant to TKI and should be also allografted. **Discussion and conclusion:** TKI are the treatment of choice for Ph+ CML in chronic phase. Patients with optimal response are long-term survivors with a good quality of life. In advanced phase of CML or in patients with T315I mutation stem cell transplantation is the treatment of choice.

Key words: allogeneic stem cell transplantation, guidelines for diagnosis and therapy of Ph+ CML, tyrosine kinase inhibitors

UVOD

Philadelphia pozitivna kronična mijeloična leukemija (Ph+ KML) klonalna je bolest matičnih krvotvornih stanica i/ili prethodnih nezrelih stanica mijeloidne loze. Ubraja se prema podjeli Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u mijeloproliferativne zloćudne tumore. Najčešća je u srednjoj i starijoj dobi, no pojavljuje se i u mlađih ljudi. Godišnja incidencija iznosi oko jedan slučaj na 100.000 stanovnika. Čini oko 20 % svih slučajeva leukemije¹.

Za praćenje uspjeha liječenja inhibitorima tirozin kinaze najosjetljiviji test je kvantitativni PCR. Veliki ili kompletni molekularni odgovor postignut unutar 6 mjeseci od početka liječenja pretkazuje dugo preživljenje bolesnika bez znakova transformacije bolesti, uz odličnu kvalitetu života.

Temeljna značajka bolesti je postojanje kromosomske promjene, Philadelphia (Ph) kromosoma, nazvane po američkom gradu u kojem su je znanstvenici otkrili². Tehnikama pruganja dokazano je da Ph kromosom nastaje kao posljedica balansirane translokacije genetičkog materijala između kromosoma 9 i 22, pa se označuje kao t(9;22) (q34.1;q11.21). Ph kromosom prisutan je u krvotvornim stanicama bolesnika s KML-om, ali ne i u stanicama drugih tkiva³. Ta stečena somatska mutacija zapravo uzrokuje promjenu pozicije dva proto-onkogeni: c-abl i c-sis. C-sis je normalno smješten na kromosomu 22 te u formiranju Ph1 kromosoma biva premješten na kromosom 9. Obratno, c-abl, koji se normalno nalazi na kromosomu 9, biva prebačen u tzv. bcr (engl. *break cluster region*) područje na kromosomu 22, stvarajući tamo novi kimerični gen bcr/abl. Novi gen prepisuje se u mRNA koji stvara protein od 210-kD, nazvan p210^{BCR-ABL} onkoprotein⁴. Novonastali hibridni gen može se dokazati molekularnim tehnikama određivanjem BCR-ABL prijepisa. To je danas najobjektivniji i najosjetljiviji dijagnostički postupak za otkrivanje i praćenje Ph+ KML-a.

Klinički Ph+ KML prolazi više faza, od tzv. stabilne kronične faze (može trajati više godina), preko ubrzane faze (traje od 6 do 12 mjeseci), do bla-

Tablica 1. Razina preporuke prema bazi podataka UpToDate²
Table 1. The level of recommendation according to UpToDate²

| RAZINA PREPORUKE | JASNOĆA MEĐUODNOSA PREDNOST/RIZIK | KAKVOĆA DOKAZA | IMPLIKACIJE |
|---|--|--|---|
| 1A. Jaka preporuka, velika razina dokaza | Prednosti se jasno razlikuju i znatno su veće od rizika i izdataka ili obrnuto. | Čvrsti dokazi na temelju dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Nije za očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika. | Jaka preporuka može se bez ikakvih rezervi primijeniti u većine bolesnika i u većine stanja. Kliničar treba slijediti ove preporuke, osim ako nisu prisutni vrlo jasni i čvrsti argumenti za drugačiji pristup. |
| 1B. Jaka preporuka, umjerena razina dokaza | Prednosti se jasno razlikuju od rizika; mogu biti znatno veće od rizika ili obrnuto. | Dokazi na temelju randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja s ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Za očekivati je da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika, te stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke. | Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Kliničar treba slijediti ove preporuke, osim ako nisu prisutni vrlo jasni i čvrsti argumenti za drugačiji pristup. |
| 1C. Jaka preporuka, mala razina dokaza | Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika. | Dokazi na temelju opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnog kliničkog iskustva ili na temelju randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna. | Jaka preporuka koja se može primijeniti kod većine bolesnika. Dokazi na kojima se temelji preporuka male su razine kvalitete. |
| 2A. Slaba preporuka, velika razina dokaza | Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka. | Čvrsti dokazi na temelju dobro provedenih randomiziranih, kontroliranih kliničkih ispitivanja ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Nije za očekivati da bi buduća istraživanja mijenjala naš stav u procjeni prednosti i rizika. | Slaba preporuka, primjena se može razlikovati ovisno o mogućnostima, stavu bolesnika ili socijalnim pokazateljima. |
| 2B. Slaba preporuka, umjerena razina dokaza | Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka; nejasnoće u procjeni prednosti, rizika i izdataka. | Dokazi na temelju randomiziranih, kontroliranih studija s ozbiljnim ograničenjima (nedosljedni rezultati, metodološke pogreške, nedovoljno precizne studije) ili čvrsti dokazi drugog načina ispitivanja. Za očekivati je da bi buduća istraživanja mogla utjecati na stav u procjeni prednosti i rizika, te stoga mogla dovesti do promjene procjene preporuke. | Slaba preporuka s pristupom prema procjeni što je u određenim situacijama bolje za određene bolesnike. |
| 2C. Slaba preporuka, mala razina dokaza | Nije moguća procjena prednosti, rizika i izdataka. Prednosti se ne razlikuju jasno od rizika i izdataka. | Dokazi na temelju opservacijskih kliničkih ispitivanja, nesustavnog kliničkog iskustva ili na temelju randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja s ozbiljnom pogreškom. Bilo koja procjena učinka nije sigurna. | Vrlo slaba preporuka. Bilo koji drugi pristup čini se jednako prihvatljiv. |

stične krize, koja ako se ne liječi završava letalnim ishodom za svega 1 do 3 mjeseca⁵.

U ovom su radu prikazane smjernice dijagnostičkog i terapijskog pristupa Ph+ KML-a Hrvatske ko-operativne grupe za liječenje hematoloških bolesti – Krohem.

METODE

Podjela mijeloproliferativnih zloćudnih tumora i Ph+ KML-a

Dijagnoza Ph+ KML-a polazi od podjele mijeloidnih zloćudnih tumora SZO-a⁶. Načela i preporuke SZO-a

o tome kako i kada uzimati uzorak za analizu, na kojim uzorcima provoditi koje analize, kako se određuje broj, postotak ili tip blasta, te na koji način se određuju genske promjene, navedeni su u smjernicama Krohema "Dijagnostičko-terapijski pristup u bolesnika s esencijalnom trombocitemijom"⁷.

Razina terapijske preporuke

Razina terapijskih preporuka temelji se na kriterijima koje su predložili urednici elektroničkog informativnog izvora poznatog pod imenom UpToDate. UpToDate je dostupan preko *web*-stranice⁸. Razina preporuke dijeli se na temelju snage preporuke na jaku i slabu, a na temelju međudnosa prednosti i rizika, određena je kakvoća dokaza i njihova klinička prihvatljivost, odnosno velika, umjerena i mala razina dokaza (tablica 1).

Izrada i prihvaćanje smjernica

Radna skupina koja potpisuje ovaj članak izradila je prijedlog smjernica koji je predstavljen na sa-

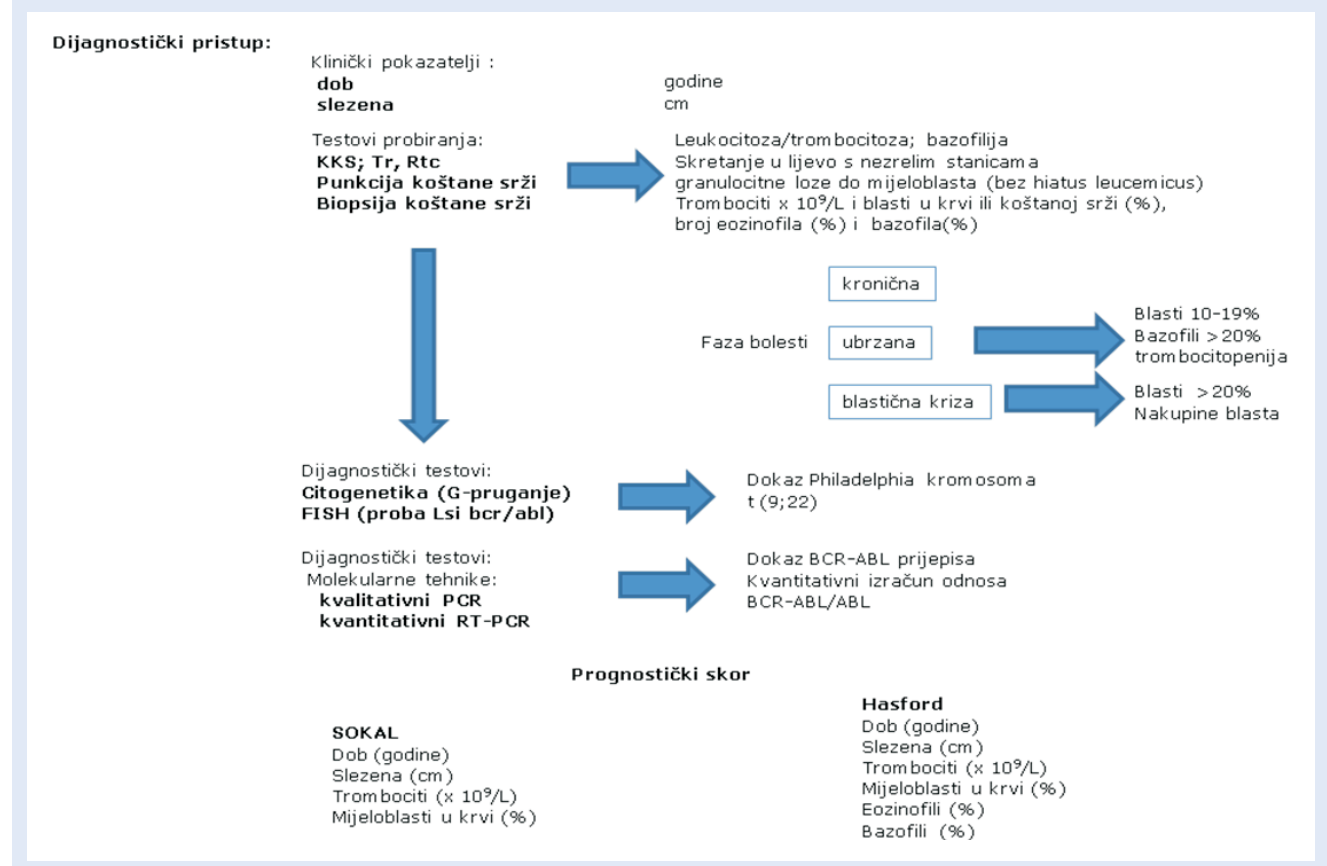
stanku radne skupine za KML Krohem (Zagreb, ožujak 2011.). Smjernice su prihvaćene na redovitom sastanku Krohema 13. svibnja 2011. u Tuheljskim Toplicama.

Dijagnoza Ph+ KML-a

Dijagnostički pristup Ph+ KML-a temelji se na dokazu postojanja Ph+ kromosoma. U dijagnostičkom pristupu razlikujemo testove probiranja koji ukazuju na bolest i dijagnostičke testove koji dokazuju Ph+ kromosom (citogenetika) ili BCR-ABL prijelaz (molekularne tehnike). Uz dijagnozu važno je procijeniti i prognozu (rizik) bolesti^{9,10}, iako rizik ne mijenja inicijalni terapijski pristup. Dijagnostički pristup prikazuje slika 1.

Nalaz krvne slike upućuje na Ph+ KML ako je prisutna leukocitoza sa skretanjem u lijevo i pojavom nezrelih stanica granulocitne loze bez nalaza *hiatus leucemicus** (prisutne vrlo nezrele, prelazne i zrele stanice granulocitopoeze), uz povećan broj bazofilnih i eozinofilnih granulocita, te pove-

Slika 1. Dijagnostički pristup u bolesnika s Ph+ KML-om
Figure 1. Diagnostic approach in patients with Ph+ CML



Tablica 2. Dijagnostički pokazatelji ubrzane faze i blastične krize Ph+ KML-a
Table 2. Diagnostic criteria for accelerated phase and blast crisis in Ph+ CML

| Kriteriji SZO-a | Ostali kriteriji |
|--|--|
| Kronična faza | |
| Nepostojanje kriterija ubrzane faze i blastične krize | Nepostojanje kriterija ubrzane faze i blastične krize |
| Ubrzana faza | |
| Blasti u krvi ili koštanoj srži 10 % – 19 % | Blasti u krvi ili koštanoj srži 10 % – 19 % |
| Bazofili u krvi ≥ 20 % | Bazofili u krvi ≥ 20 % |
| Trajna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/L$) neovisno o liječenju | Trajna trombocitopenija (trombociti $< 100 \times 10^9/L$) neovisno o liječenju |
| Trombocitoza ($> 1000 \times 10^9/L$) rezistentna na liječenje | |
| Povećanje slezene i broja leukocita rezistentni na liječenje | |
| Citogenetički dokaz klonalne evolucije (pojava nove/dodatne genske promjene koja nije postojala kod dijagnoze) | |
| Blastična kriza | |
| Blasti u krvi ili koštanoj srži > 20 % | Blasti u krvi ili koštanoj srži > 30 % |
| Ekstramedularna proliferacija blasta | |
| Velika žarišta/nakupine blasta u koštanoj srži | |

čan broj trombocita. Rijetko se bolest pri dijagnozi očituje slikom ubrzane faze ili blastičnom krizom (tablica 2). U slučaju sumnje na Ph+ KML, od ostalih testova probiranja potrebno je načiniti punkciju koštane srži (pokazuje % blasta). Sama biopsija koštane srži pri dijagnozi nema veliku vrijednost.

Ako se testovima probiranja postavi sumnja na Ph+ KML, nužno je citogenetikom i molekularnim tehnikama dokazati Ph kromosom. Od citogenetičkih tehnika prvenstveno se koristi klasični kariogram (G-pruganje). Citogenetikom se u većine bolesnika (u više od 95 % bolesnika) dokaže tipična translokacija, t(9;22), odnosno Ph kromosom¹¹. Kariogram je vrijedan i u procjeni prisustva drugih kromosomskih promjena, koje često ukazuju ili na povećan rizik progresije bolesti ili su znak ubrzane faze ili blastične krize. Kariogram je potrebno odrediti u najmanje 20 staničnih metafaza koštane srži¹². Primjena fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) u otkrivanju Ph kromosoma pri dijagnozi nema veće vrijednosti, jer s jedne strane potvrđuje već "poznati" nalaz kariograma, pri čemu za razliku od kariograma ne otkriva dodatne kromosomske promjene. Kako Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO) u svojim preporukama procjenu terapijskog odgovora temelji na nalazu FISH-a, preporuka je određivati FISH pri dijagnozi (bazična vrijednost s kojom se uspoređuju kontrolni nalazi i procjenjuje terapijski

uspjeh – tablica 8). Za interfazni FISH koristi se dvostruko obojena dvostruka fuzijska proba s kojom se ispituje najmanje 200 staničnih jezgara¹³. Molekularne tehnike koje koriste metodu polimerazne lančane reakcije (PCR) ponajprije obrnutom transkriptazom (RT-PCR) danas su standardni dijagnostički postupak, kako pri dijagnozi, tako i u praćenju terapijskog odgovora. Kvantitativni RT-PCR gotovo je u potpunosti potisnuo kvalitativni, zbog mogućnosti procjene veličine leukemijskog klona, a time i procjene terapijskog odgovora. Dijagnostička vrijednost molekularnih tehnika ogleda se u dokazu BCR-ABL prijepisa u onih bolesnika u kojih citogenetikom nije utvrđena translokacija t(9;22). Veća je vrijednost ovog testa u procjeni terapijskog odgovora. Razina BCR-ABL prijepisa pri dijagnozi početna je vrijednost s kojom se uspoređuju kontrolni nalazi tijekom liječenja¹⁴.

Dijagnostičke kriterije za ubranu fazu bolesti i blastičnu krizu prikazuje tablica 2. U smjernicama se za blastičnu krizu, a prema SZO-u, predlaže kvantitativni pokazatelj broja blasta od ≥ 20 %, slično kao i za akutne leukemije. U literaturi će se još uvijek naći i kriterij od ≥ 30 % blasta.

**hiatus leucemicus* nalaz je diferencijalne bijele krvne slike u perifernoj krvi s vrlo nezrelim stanicama granulocitopoeze (blasti) uz po koji granulocit, a bez prelaznih nezrelih oblika (npr. mijelociti, metamijelociti).

Tablica 3. Izračun prognostičke rizične vrijednosti za KML**Table 3.** CML prognostic score calculation

| Naziv | Izračun | Rizik |
|--|--|--|
| Sokal vrijednost ⁹ | $0,0116 \times (\text{dob/god} / + 0,0345 \times \text{slezena} / \text{cm} / - 7,51) + 0,188 \times /(\text{tr} \div 700)^2 - 0,563 / + 0,0887 \times (\text{blasti} - 2,10)$ | Mali rizik < 0,8 Srednji rizik 0,8 – 1,2 Veliki rizik > 1,2 |
| Hasfordova (europska) vrijednost ¹⁰ | $0,666 \text{ za } \text{dob} \geq 50 \text{ god.} + (0,042 \times \text{slezena}) + 1,0956 \text{ ako su } \text{tr.} > 1.500 \times 10^9 / \text{L} + (0,0584 \times \text{blasti}) + 0,20399 \text{ ako su bazo} > 3 \% + (0,0413 \times \text{eozinofili}) \times 100$ | Mali rizik ≤ 780 Srednji rizik 781 – 1.480 Veliki rizik > 1.480 |

Tablica 4. Definicija razine terapijskog odgovora³²**Table 4.** Level of response definition

| |
|---|
| Optimalan odgovor: Nema pokazatelja da će se promjenom terapije poboljšati preživljenje koje u sadašnjem trenutku nakon 7 – 8 godina iznosi preko 90 %. |
| Suboptimalan odgovor: Dugotrajno se u bolesnika može postići dobar odgovor nastavkom istog liječenja, ali su šanse za optimalan odgovor smanjene, pa je bolesnik kandidat za drugi vid liječenja. |
| Neuspjeh liječenja: Dobar terapijski odgovor je malo vjerojatan. Bolesniku kad god je to moguće i ako je provedivo, treba preporučiti drugi vid liječenja. |

Tablica 3 prikazuje način izračuna Sokalove i Hasfordove (europske) prognostičke rizične vrijednosti pri dijagnozi. Rizična vrijednost ima prognostičku vrijednost i kod primjene inhibitora tirozin kinaze^{15,16}.

TERAPIJA PH+ KML-a

Liječenje u prvoj kroničnoj fazi bolesti

U prvoj liniji terapije Ph+ KML-a kronične faze, terapija izbora jedan je od tri inhibitora tirozin kinaze (TKI), imatinib (Glivec), dasatinib (Sprycel) ili nilotinib (Tasigna). Inhibitori druge generacije, dasatinib i nilotinib, pokazuju bolji antileukemijski učinak u usporedbi s imatinibom^{17–22}. Za očekivati je da će ovaj povoljniji antileukemijski učinak dovesti i do duljeg preživljenja. Na temelju tih pokazatelja i dobre podnošljivosti lijekova oba su lijeka registrirali FDA i EMEA za prvu liniju terapije. Kako je praćenje liječenja imatinibom najdulje, i u sadašnjem trenutku preko 8 godina, kriteriji uspješnosti liječenja temelje se na procijeni terapijskog odgovora primjene imatiniba u kroničnoj fazi Ph+ KML-a^{23,24} (tablica 4). U bolesnika s dobrim terapijskim odgovorom imatinib se trajno primjenjuje, dobro se podnosi, a kvaliteta života liječenih bolesnika usporediva je s kvalitetom zdravih osoba slične dobi.

Ostali terapijski postupci koriste se sporadično. Hidroksiureja se inicijalno primjenjuje u bolesnika s vrlo visokim brojem leukocita i u bolesnika u kojih još nije odobrena primjena imatiniba²⁵. U prosjeku liječenje hidroksiurejom malokad traje dulje od 4 tjedna. Interferon je do pred 10-ak godina bio inicijalna terapija ponajprije u bolesnika koji se nisu mogli liječiti alogenom transplantacijom (stariji bolesnici i bolesnici bez HLA-podudarnog davatelja)²⁶. No, zbog svoje značajno manje učinkovitosti i veće toksičnosti, danas se u usporedbi s imatinibom praktički ne koristi u liječenju Ph+ KML-a. Istodobna primjena interferona i imatiniba čini se da može polučiti bolji početni terapijski odgovor. Uz primjenu pegiliranog interferona, pojavnost nuspojava je prihvatljiva i ne mijenja značajnije kvalitetu života bolesnika²⁷. Treba, međutim, reći da za sada ne postoje uvjerljivi dokazi kako je dugotrajno liječenje ovim dvama skupim lijekovima bolje od primjene samog imatiniba, s obzirom na dugotrajno preživljenje. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica od HLA-podudarnog darivatelja svakako je najučinkovitiji terapijski pristup, jer u značajnog broja bolesnika može dovesti do izlječenja²⁸. No, zbog brojnih ozbiljnih komplikacija, smrtnost je velika i neprihvatljiva u usporedbi s rezultatima liječenja inhibitorima tirozin kinaze. Stoga se transplanta-

Tablica 5. Definicija terapijskog odgovora – KML – kronična faza bolesti³²**Table 5.** Definition of therapeutic response – CML chronic phase

| Hematološki odgovor | Citogenetički odgovor | Molekularni odgovor |
|---|---|---|
| Kompletni: Trombociti < 450x10 ⁹ /L Leukociti < 10x10 ⁹ /L DKS bez nezrelih granulocita < 5 % bazofilnih granulocita Slezena normalne veličine | Kompletni: Ph+ = 0 % Parcijalni: Ph+ = 1 % – 35 % Mali: Ph+ = 36 % – 65 % Minimalni: Ph+ = 66 % – 95 % Bez odgovora: Ph+ = > 95 % | Kompletni: negativan (kvantitativni RT-PCR 2x)* Veliki: BCR/BCR-ABL ≤ 0.1 % IS |

DKS – diferencijalna bijela krvna slika

*negativan nalaz kvantitativnog PCR-a mora se potvrditi u dva navrata u razmaku od mjesec dana.

Tablica 6. Procjena terapijskog odgovora na imatinib – kronična faza KML-a³²**Table 6.** Therapeutic response assessment for imatinib-CML chronic phase³²

| | Optimalan odgovor | Suboptimalan odgovor | Neuspjeh | Upozoravajući znaci |
|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|---|--|
| Pri dijagnozi | 0 | 0 | 0 | Visoki rizik Dodatne kromosomske promjene u Ph+ stanicama |
| 3 mjeseca terapije | KHO + najmanje mali CgO (Ph+ ≤ 65 %) | Bez CgO (Ph > 95 %) | Nije postignut KHO | 0 |
| 6 mjeseci terapije | Najmanje PCgO (Ph+ < 35 %) | Mali ili minimalni CgO | Bez CgO (Ph+ > 95 %) | 0 |
| 12 mjeseci terapije | KCgO | PCgO (Ph+ < 35 %) | Mali ili minimalni CgO (Ph+ > 35 %) | Nije postignut veliki MoLO |
| 18 mjeseci terapije | Veliki MoLO | Nije postignut veliki MoLO | Nije postignut KCgO | 0 |
| U bilo koje vrijeme terapije | Stabilan/bolji veliki MoLO | Gubitak velikog MoLO Mutacije | Gubitak KHO Gubitak KCgO Mutacije | Porast bcr-abl prijepisa Dodatne kromosomske promjene u Ph- stanicama |

0 = bez osobitosti; KHO = kompletni hematološki odgovor; CgO = citogenetički odgovor;

PCgO = Parcijalni citogenetički odgovor; KCgO = kompletni citogenetički odgovor; MoLO = molekularni odgovor.

cija danas primjenjuje u bolesnika u kojih je došlo do progresije bolesti i/ili u bolesnika koji su razvili rezistenciju na TKI^{29–31}.

Praćenje i procjena terapijskog odgovora

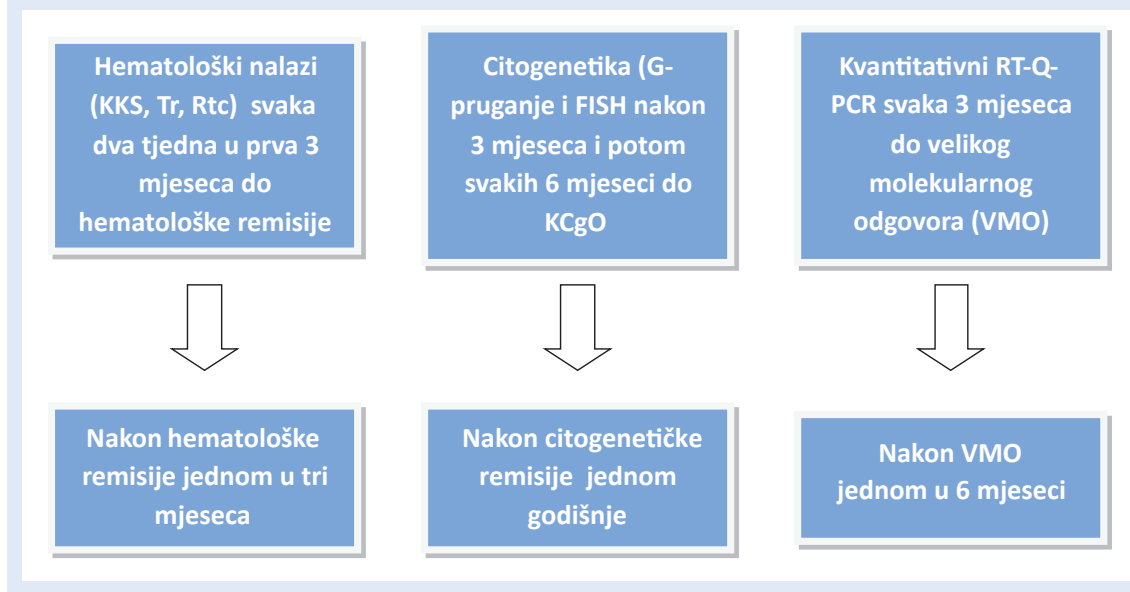
Procjena terapijskog odgovora od ključne je važnosti za uspjeh liječenja, jer terapijski odgovor određuje učinkovitost daljnjeg liječenja inhibitorima tirozin kinaze, odnosno ukazuje na potrebu promjene terapije. Već je navedeno da se pri dijagnozi nastoji utvrditi terapijski rizik. Tijekom liječenja procjena se temelji na metodama koje određuju veličinu ili postotak stanica leukemskog klon. Važan parametar procjene je i brzina

smanjenja broja leukemijskih stanica. Danas postoji konsenzus ekspertnih skupina o tome koja razina veličine leukemijske mase za većinu liječenih pretpostavlja dugotrajno dobar terapijski učinak: normalan život s minimalnom leukemijskom masom. U posljednje je vrijeme razvijeno nekoliko sustava koji objektiviziraju terapijski odgovor. Terapijski odgovor određen je kao optimalan, suboptimalan i neuspješan (tablica 4)³².

Uz definiciju terapijskog odgovora ponajprije na liječenje inhibitorima tirozin kinaze, Krohem prihvaća kliničke, citogenetičke i molekularne pokazatelje terapijskog odgovora koje je predložila radna skupina kronične mijeloične leukemije, Eu-

Slika 2. Laboratorijsko praćenje tijekom liječenja inhibitorima TKI (KKS – kompletna krvna slika, Tr – trombociti, Rtc – retikulociti, KCgO – kompletni citogenetički odgovor, VMO – veliki molekularni odgovor)

Figure 2. Laboratory follow up during the treatment with TKI (CBC, platelets, reticulocytes, cCyR-complete cytogenetic response, mMR-major molecular response)



ropska mreža za leukemiju (engl. *European leukemia net*; ELN) (tablica 5)³².

Vremenski slijed laboratorijskog praćenja i objektivizacije terapijskog odgovora, kao i kriterije koji upozoravaju na slabiji terapijski odgovor ili neuspjeh terapije, prikazuje tablica 6.

Laboratorijsko praćenje i primjena hematoloških, citogenetičkih i molekularnih metoda za procjenu terapijskog odgovora ponajprije ovisi o samom terapijskom odgovoru. Učestalost kontrola i laboratorijskog praćenja prikazuje slika 2.

Praćenje terapijskog odgovora u našim uvjetima polazi i od preporuka Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje za liječenje imatinibom u bolesnika s Ph+ KML-om (tablica 7).

Iz tablica je vidljivo da hematološki odgovor određuje krvna slika, koja u većine bolesnika nakon tri mjeseca liječenja zadovoljava kriterije kompletnog odgovora. Postignut kompletni citogenetički odgovor prognostički je važan pokazatelj dugotrajne kontrole bolesti i dobrog terapijskog odgovora³³. Iako postoje pokazatelji da se u manjeg broja bolesnika odgovor može postići i nakon liječenja od godine dana, bilo istom ili povećanom dozom imatiniba, za sada nije sasvim jasno je li taj odgovor dugotrajan³⁴. Veliki i posebice kompletni molekularni odgovor praćen je također dugotrajnom kon-

U prvoj liniji terapije inhibitori tirozin kinaze druge generacije djelotvorniji su od imatiniba. Dasatinib se primjenjuje jednom dnevno u dozi od 100 mg/dan, a nilotin dva puta dnevno, tj. 2x300 mg/dan.

trolom bolesti bez znakova njene progresije uz normalnu kvalitetu života^{35,36}. Prednost molekularnih tehnika za samog bolesnika očituje se dijelom u manjoj agresivnosti njihova izvođenja (dovoljno je kontrolirati bcr-abl prijepis u perifernoj krvi), kao i subjektivnom, ali čini se opravdanom, iščekivanju bolje procjene kontrole veličine leukemijske mase. No za sada nema dokaza da je veliki ili kompletni molekularni odgovor bolji pokazatelj od kompletnog citogenetičkog odgovora u procjeni terapijskog odgovora Ph+ KML-a. Daleko veći problem je procjena suboptimalnog odgovora, jer za sada ne postoje čvrsti stavovi kako dugo provoditi liječenje imatinibom, je li uputno povećati njegovu dozu ili je li bolje, odnosno kada započeti s inhibitorima tirozin kinaze druge generacije. Odgovor u ovom trenutku ovisi više o "paramedicinskim kriterijima", kao što su to npr. raspoloživost inhibitora tirozin kinaze, ekonomske mogućnosti, dostupnost kliničkih istraživanja itd.

Tablica 7. Kriteriji HZZO-a za liječenje imatinibom**Table 7.** Croatian Institute for Health Insurance criteria for imatinib treatment

| HZZO – Indikacije za liječenje imatinibom | |
|--|--|
| Bolesnici s kroničnom mijeloičnom leukemijom u kojih je dokazan Philadelphia kromosom u prvoj kroničnoj fazi bolesti. Potrebna je citogenetička ili molekularna potvrda postojanja Philadelphia kromosoma u potvrdnom citogenetičkom laboratoriju. Liječenje odobrava Zavod na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove, po preporuci specijalista internista hematologa do najviše 12 mjeseci. Daljnje liječenje odobrava se ako je utvrđeno smanjenje udjela Philadelphia kromosoma za više od 50 % od početne vrijednosti. | |
| Liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST). Liječenje odobrava Zavod, na prijedlog Bolničkog povjerenstva za lijekove, a na prijedlog internističkog onkologa ili specijalista radioterapije i onkologije u KBC i KB do najviše 6 mjeseci. | |
| Bolesnici s kroničnom mijeloičnom leukemijom kojima je dijagnoza postavljena u ubrzanoj fazi ili blastičnoj transformaciji. Liječenje pod 1) i 2) odobrava se isključivo u dozi do 400 mg dnevno iz sredstava posebno skupih lijekova, a liječenje pod 3) odobrava se u početnoj dnevnoj dozi do 600 mg iz sredstava posebno skupih lijekova, najduže do 3 mjeseca. | |

Tablica 8. Indikacija za pretraživanje i liječenje transplantacijom alogenih krvotvornih matičnih stanica³²**Table 8.** Indications for donor searching and allogeneic stem cell transplantation

| PREPORUKE ZA PRETRAŽIVANJE SRODNOG DAVATELJA | |
|--|---|
| Pri dijagnozi | U bolesnika koji su pri dijagnozi u AP/BP, u djece i mlađih osoba do 20 godina, u bolesnika s KML-om i upozoravajućim znacima |
| Neuspjeh liječenja I. linijom terapije | U svih bolesnika |
| PREPORUKE ZA PRETRAŽIVANJE NESRODNOG DAVATELJA | |
| Pri dijagnozi | U bolesnika koji su pri dijagnozi u AP/BP |
| Nakon neuspjeha liječenja imatinibom | Kod progresije u AP/BP mutacije T315I, ostale mutacije* |
| Tijekom ili nakon liječenja drugom generacijom inhibitora tirozin kinaze | U svih bolesnika nakon neuspjeha s inhibitorima tirozin kinaze |
| PREPORUKE za ALO-SCT | |
| Pri dijagnozi | U bolesnika koji su pri dijagnozi u AP/BP. Preporuka je prethodno liječenje inhibitorima tirozin kinaze |
| Neuspjeh I. linije terapije | U bolesnika u kojih je tijekom terapije utvrđen prelaz u AP/BP. Preporuka je prethodno liječenje inhibitorima tirozin kinaze mutacija T315I |
| Neuspjeh II. linije terapije | U svih podobnih bolesnika** |

* u bolesnika koji se liječe imatinibom mutacije koje ukazuju na rezistenciju na lijek

** bolesnici na temelju općih pokazatelja (dob, psihofizičko stanje, stanje pridruženih bolesti) koji su podobni za liječenje alo-SCT-om

Terapijski neuspjeh/promjena terapije u prvoj kroničnoj fazi bolesti ili druga linija terapije kronične faze Ph+ KML-a

Već je navedeno da je prva linija terapije jedan od tri inhibitora tirozin kinaze. U bolesnika s optimalnim terapijskim odgovorom liječenje se nastavlja istim lijekom u istoj dozi. U pravilnim vre-

mentskim razmacima trajno se prati hematološki, citogenetički i molekularni odgovor. Nema pokazatelja je li moguće i kada prekinuti terapiju, pa je treba trajno primjenjivati.

U slučaju neuspjeha u liječenju (obično nakon 6 mjeseci od početka terapije) ili u slučaju citogenetičkog/molekularnog relapsa, prijedlog je pre-

kinuti terapiju prvom linijom i primijeniti drugi lijek iz skupine inhibitora tirozin kinaze. U slučaju liječenja imatinibom, u različitim fazama liječenja primjenjuje se ili dasatinib ili nilotinib. Ne postoje pokazatelji koji je od ova dva inhibitora tirozin kinaze djelotvorniji. Izbor više ovisi o profilu toksičnosti, podnošljivosti i možda prisutnih mutacija abl proteina^{37,38}. Ako se primjenjuje jedan od dva inhibitora tirozin kinaze druge generacije, kao prva linija terapije predlaže se nastaviti liječenje drugim lijekom (npr. ako je dasatinib prva linija treba primijeniti nilotinib i obrnuto).

U bolesnika u kojih se postigne suboptimalni odgovor nakon 6 mjeseci primjene imatiniba, kao prvu linije terapije potrebno je odrediti koncentraciju lijeka u serumu³⁹. Ako je koncentracija imatiniba unutar referentnih vrijednosti, potrebno je promijeniti terapiju i nastaviti liječenje jednim od inhibitora tirozin kinaze druge generacije. Ako je koncentracija niža, ne treba zanemariti mogućnost bolesnikove nesuradljivosti. U tim se slučajevima može povišiti doza imatiniba (600 mg/dan) i bolesniku objasniti važnost redovitog uzimanja lijeka.

Prije bilo koje promjene terapije, ponajprije u bolesnika koji u prvoj liniji primaju imatinib, predlaže se ispitati postojanje rezistencije na TKI određivanjem točkastih mutacija abl proteina. Za sada se zna da postoji nešto više od 50 mutacija⁴⁰⁻⁴². Vrijedna je njihova podjela na temelju inhibicijske koncentracije imatiniba (IC_{50})⁴³. Većina mutacija inhibira se koncentracijom koja je jednaka ili manja od 150 nM imatiniba. Relativno su rezistentne 4 mutacije (Y253F/H i E255 K/V)⁴⁴ koje se inhibiraju kod koncentracije iznad 150 nM, a T315I mutacija pokazuje izrazitu rezistenciju i inhibira se pri koncentraciji većoj od 10.000 nM. Naš laboratorij mjeri navedenih 5 mutacija srednje i visoke rezistencije. Preporuka je prvo odrediti T315I mutaciju. Njen dokaz ukazuje na postojanje rezistencije za sva tri inhibitora tirozin kinaze (imatinib, dasatinib i nilotinib)⁴⁵⁻⁴⁷. U slučaju negativnog nalaza indicirano je liječenje inhibitorima tirozin kinaze druge generacije. Pozitivan nalaz na prisustvo jedne od 4 ostale mutacije ukazuje na rezistenciju na imatinib, pa daljnje liječenje imatinibom nije indicirano. U bolesnika koji se liječe nilotinibom ili dasatinibom u prvoj liniji, u slučaju

neuspjeha liječenja kao i citogenetičkog relapsa ili prijelaza u uznapredovanu fazu bolesti, treba odrediti T315I mutaciju. U slučaju njenog postojanja daljnja terapija s inhibitorima tirozin kinaze nije indicirana, već se što prije treba provesti liječenje alo-SCT.

Indikacija za prekid liječenja prvom linijom terapije je nepodnošenje, odnosno toksičnost inhibitora tirozin kinaze. Treba naglasiti da u slučaju optimalnog odgovora samo nuspojave stupnja 3 – 4 zahtijevaju promjenu liječenja. Većina nuspo-

Transplantacija alogernih krvotvornih matičnih stanica terapija je izbora u bolesnika s ubrzanom fazom ili blastičnom krizom. U bolesnika s mutacijom abl proteina T315I, transplantacija je također terapija izbora, jer inhibitori tirozin kinaze prve i druge generacije nisu djelotvorni u ove mutacije.

java su umjerenog do blagog stupnja, reverzibilne su i lako se kontroliraju kratkotrajnim smanjenjem doze lijeka.

Liječenje uznapredovale faze bolesti (ubrzane faze i blastične krize)

Terapijski pristup u ubrzanj fazi i blastičnoj krizi određuje prethodno liječenje Ph+ KML-a. Kako se ove faze najčešće javljaju nakon kronične faze u kojoj su bolesnici ponajprije liječeni imatinibom, predlaže se primjena inhibitora tirozin kinaze druge generacije (dasatinib ili nilotinib). Nema dokaza koji je od ova dva inhibitora tirozin kinaze druge generacije uspješniji. Za blastičnu krizu postoji veći broj pokazatelja o djelotvornosti dasatiniba, pa se preporučuje njegova primjena kao prva opcija⁴⁸⁻⁵⁰. U bolesnika koji nisu liječeni imatinibom predlaže se početi liječenje imatinibom u dozi od 600 – 800 mg/dan. Razložno je prije početka liječenja odrediti mutacijski status abl proteina, te u slučaju dokaza mutacija rezistentnih na imatinib primijeniti TKI druge generacije. Čini se opravdanim, bez obzira na terapijski odgovor u tih bolesnika, provesti liječenje alogenom transplantacijom. U bolesnika koji su u prvoj liniji terapije liječeni jednim od inhibitora tirozin kinaze druge generacije, treba započeti liječenje inhibitorom tirozin kinaze koji nije primijenjen, npr. u

bolesnika koji su liječeni dasatinibom primjenjuje se nilotinib u dozi od 2x400 mg i obrnuto, u bolesnika na nilotinibu daje se dasatinib u dozi od 140 mg/dan.

Liječenje transplantacijom krvotvornih matičnih stanica od podudarnog davatelja

U posljednjih 10-ak godina pristup liječenju Ph+ KML-a alogenom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica uvelike se promijenio. Od terapije izbora u početnoj fazi bolesti, danas se indika-

Neželjene reakcije liječenja mogu biti hematološke ili nehematološke i obično su blagog do umjerenog stupnja. Većina nuspojava dobro se kontrolira ili smanjenjem doze ili privremenim prekidom liječenja.

cijsko područje mijenja na temelju saznanja o djelotvornosti inhibitora tirozin kinaze prve i druge generacije. Stoga, na temelju preporuka, ELN transplantaciju, kao vrlo djelotvornu metodu liječenja, ali i metodu koja je praćena visokim postotkom letalnog ishoda, zbog samog postupka ili komplikacija koje su posljedica transplantacije, treba primjenjivati u stanjima kada drugi manje toksični terapijski postupci više ne djeluju. Vrijeme kada provesti HLA tipizaciju obitelji i bolesnika, kada početi pretraživanje nesrodnog podobnog davatelja i koje je vrijeme optimalno za liječenje alo-SCT, ponajprije s obzirom na prethodno liječenje s inhibitorima tirozin kinaze i fazu bolesti, prikazuje tablica 8.

Pri dijagnozi transplantaciju treba planirati u bolesnika s uznapredovanom fazom bolesti nakon početne terapije inhibitora tirozin kinaze prve ili druge generacije. I ovdje će načelno stav liječenja ovisiti o odgovoru na TKI druge generacije. Tako, npr. u bolesnika s optimalnim odgovorom treba pričekati s transplantacijom, posebice ako ne postoji srodni davatelj ili HLA-nesrodni davatelj visoke podudarnosti (10/10 ili 9/10)⁵¹⁻⁵³. U bolesnika koji su nakon liječenja inhibitorima tirozin kinaze razvili progresiju bolesti u ubranu fazu ili blastičnu krizu, liječenje alogenom transplantacijom optimalan je terapijski pristup. Predlaže se prije transplantacije provesti liječenje inhibitorima tirozin kinaze, onim lijekom koji bolesnik nije pret-

hodno primao. U bolesnika s mutacijom T315I zbog neučinkovitosti liječenja inhibitorima tirozin kinaze, potrebno je što prije provesti liječenje alogenom transplantacijom. To isto vrijedi i za bolesnika sa znacima neuspješnog liječenja inhibitorima tirozin kinaze druge generacije.

Razina preporuke

Terapijski pristup i razinu preporuke prikazuje tablica 9.

Ph+ KML kronična faza prva linija terapije

U bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi kao prva linija terapije preporučuje se dasatinib u dozi od 100 mg/dan ili nilotinib u dozi od 2x300 mg/dan (razina preporuke 1a). U slučaju nemogućnosti primjene ovih dvaju inhibitora tirozin kinaze, predlaže se primjena imatiniba 400 mg/dan (razina preporuke 1a).

Ph+ KML kronična faza bez optimalnog odgovora

Neuspjeh liječenja prvom linijom terapije

U bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi, u kojih je nakon 6 mjeseci liječenja inhibitorima tirozin kinaze terapijski odgovor sukladan kriterijima neuspjeha, preporučuje se primijeniti nilotinib 2x400 mg (ako je dasatinib bio prva linija terapije) ili dasatinib 100 mg/dan (ako je nilotinib bio prva linija terapije) (razina preporuke 2b). U slučaju liječenja imatinibom preporuka je primijeniti dasatinib 100 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan (razina preporuke 2b). U slučaju dokaza mutacije T315I preporuka je prekinuti terapiju inhibitorima tirozin kinaze i što prije provesti liječenje transplantacijom alogenih krvotvornih matičnih stanica (razina preporuke 1b).

Suboptimalni odgovor na liječenje imatinibom

U bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji se liječe imatinibom, ako je nakon 6 mjeseci liječenja imatinibom terapijski odgovor sukladan kriterijima suboptimalnog odgovora, a koncentracija imatiniba niža od referentnih vrijednosti, treba povišati dozu imatiniba na 600 mg (razina preporuke 2a). Ako se nakon 3 mjeseca ne postigne kompletni citogenetički odgovor i/ili veliki molekularni odgovor, liječenje treba prekinuti i u terapiju uvesti TKI druge generacije: dasatinib u dozi

Tablica 9. Terapijske preporuke za Ph+ KML**Table 9.** Recommendations for Ph+ CML treatment

| KRONIČNA FAZA | | |
|---|-------------------------------|------------------|
| | Terapija | Preporuka |
| Prva linija | imatinib 400 mg/dan ili | 1a |
| | dasatinib 100 mg/dan ili | 1a |
| | nilotinib 2x300 mg/dan | 1a |
| Druga linija Imatinib – intolerancija Imatinib – subopt. odgovor* | Imatinib* 600 mg/dan | 2a |
| | dasatinib 100 mg/dan ili | 2b |
| | nilotinib 2x400 mg/dan | 2b |
| Druga linija nilotinib – neuspjeh dasatinib – neuspjeh imatinib – neuspjeh | dasatinib 100 mg/dan | 2b |
| | nilotinib 2x400 mg/dan | 2b |
| | dasatinib 100 mg/dan ili | 2b |
| | nilotinib 2x400 mg/dan, | 2b |
| Mutacija T315I | alo-SCT | 1b |
| Citogenetički relaps imatinib suboptimalni odgovor Mutacija T315I | dasatinib 100 mg/dan | 1b |
| | nilotinib 2x400 mg/dan | 1b |
| | alo-SCT | 1b |
| UBRZANA FAZA i/ili BLASTIČNA KRIZA | | |
| Prva linija | alo-SCT, prije alo-SCT | |
| | imatinib 600 – 800 mg/dan ili | 1c |
| | dasatinib 140 mg/dan iči | 2b |
| | nilotinib 2x400 mg/dan | 2b |
| Druga linija Liječeni imatinibom Liječeni dasatinibom Liječeni nilotinibom | alo-SCT prije transplantacije | |
| | dasatinib*** ili nilotinib*** | 1c |
| | nilotinib 2x400 mg/dan | 1b |
| | dasatinib 140 mg/dan | 1b |

* Ako je snižena koncentracija imatiniba

od 100 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan (razina preporuke 2b). U slučaju normalne koncentracije imatiniba u bolesnika sa suboptimalnim odgovorom, nakon 6 mjeseci preporuka je započeti liječenje dasatinibom ili nilotinibom u gore navedenoj dozi (razina preporuke 2c).

Citogenetički relaps ili porast Ph klona

U bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi koji se liječe imatinibom u prvoj liniji, ako nakon prvotno optimalnog odgovora nastupi citogenetički relaps ili se dokaže porast Ph klona, potrebno je provjeriti rezistenciju na TKI (razina preporuke 1b). U tih je bolesnika preporuka nastaviti liječenje inhibitorima tirozin kinaze druge generacije (dasatinib 100 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan) (razina

preporuke 1c). U slučaju dokaza rezistencije na imatinib, osim mutacije T315I, preporuka je terapija inhibitorima tirozin kinaze druge generacije u istoj dozi (razina preporuke 1b). U slučaju dokaza mutacije T315I, preporuka je prekinuti terapiju inhibitorima tirozin kinaze i što prije provesti liječenje transplantacijom alogених krvotvornih matičnih stanica (razina preporuke 1b).

Ph+ KML uznapredovala faza bolesti

Bolesnici koji nisu liječeni inhibitorima tirozin kinaze

U bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanj fazi, pri dijagnozi preporuka je liječenje imatinibom u dozi od 600 mg/dan (razina preporuke 1c). U tih je bolesnika moguće liječenje inhibitorima tirozin ki-

Tablica 10. Neželjene reakcije na TKI**Table 10.** TKI adverse effects**IMATINIB**

- Supresija koštane srži koja se očituje anemijom, neutropenijom i trombocitopenijom. Medijan trajanja neutropenije je 2 – 3 tjedna, a medijan trajanja trombocitopenije je 3 – 4 tjedna.
- Kardiovaskularni sustav; rijetko, ali se opisuje dekompenzacija srca s disfunkcijom lijeve klijetke, ponajprije u bolesnika s poremećajima drugih organskih sustava. Stoga je neophodno striktno pratiti bolesnike koji prije liječenja imaju znakove kardijalne bolesti ili faktore rizika za koronarnu bolest.
- Koža; opisane su ozbiljne bulozne kožne reakcije, eritema multiforme i Stevens-Johnsonov sindrom. Nakon prekida moguće je ponovno započeti liječenje manjom dozom uz kortikosteroide i/ili antihistaminike. No u nekih bolesnika moguća je ponovna pojava ozbiljnih kožnih reakcija.
- Retencija tekućine/edemi; česte su neželjene reakcije zadržavanja tekućine, edema i porasta težine (povećan rizik kod primjene većih doza ili starije životne dobi /> 65 godina/). Rijetko se javlja pleuralni ili perikardijalni izljev, plućni edem i ascites. Preporuka je s oprezom primjenjivati lijek uz striktno kontrole u osoba u kojih se nakupljanje tekućine slabije tolerira, kao što je to slučaj u bolesnika s kardiovaskularnim ili plućnim bolestima.
- Digestivni sustav; iritacija digestivnog trakta može se kontrolirati istodobnom primjenom hrane i vode. Iako rijetka, opisana je perforacija crijeva.
- Krvarenja: ozbiljna krvarenja (stupnja 3/4) najčešće iz digestivnog trakta. Učestalost krvarenja veća je u bolesnika s GIST-om.
- Hepatotoksičnost; ozbiljne nuspojave oštećenja jetre stupnja 3 – 4 relativno su rijetke (> 1 %). U tim situacijama treba smanjiti dozu imatiniba.
- Oportunističke infekcije također su opisane, iako ovaj problem nije klinički značajan.

Problemi vezani uz bolesti organskih sustava:

- Štitnjača; u bolesnika na nadomjesnoj terapiji hormonima štitnjače nakon tireoidektomije može se razviti hipotireoza.
- Lijek primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima jetre i bubrega.

DASATINIB

- Supresija koštane srži; izrazito ozbiljna o dozi ovisna mijelosupresija (trombocitopenija, neutropenija, anemija). Potrebno je smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje. Učestalost i intenzitet mijelosupresije veći je u bolesnika s uznapredovalom fazom Ph+ KML-a.
- Retencija tekućine; opisani su generalizirani edemi, ali i pleuralni i perikardijalni izljev, ascites, teški plućni edem i obično ovise o dozi lijeka. Opres u liječenju bolesnika s nakupljanjem tekućine, ponajprije u bolesnika sa srčanim ili plućnim bolestima.
- Krvarenja; opisana su krvarenja u središnji živčani sustav s letalnim ishodom. Povezuju se s trombocitopenijom. Usto dasatinib može uzrokovati i poremećaj funkcije trombocita.
- Produljenje QT intervala; primjena s oprezom u bolesnika s QT sindromom, u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili lijekove koji dovode do produljenja QT intervala ili primjene diuretika, stanja s hipokalemijom ili hipomagnezemijom, primjene antraciklinskih antibiotika. Prije početka primjena svakako je potrebno korigirati hipokalemiju i hipomagnezemiju.

Problemi vezani uz bolesti organskih sustava:

- Bolesti jetre: bolesnici s ALT-om ili AST-om koji su > 2.5 puta od gornje referentne vrijednosti ili s ukupnim bilirubinom koji je > 2 puta od gornje referentne vrijednosti nisu liječeni dasatinibom.
- Primjena antikoagulancija ili antitrombotičkih lijekova; primjena uz povećani oprez zbog mogućnosti krvarenja.

NILOTINIB

- Supresija koštane srži je reverzibilna i u slučaju stupnja 3 – 4. Potrebna je redukcija doze ili kratkotrajni prekid liječenja.
- Poremećaj elektrolita: hipofosfatemija, hiper-/hipokalemija, hipokalcemija i hiponatremija. Potrebno je korigirati elektrolitske poremećaje prije početka liječenja.
- Hepatotoksičnost: očituje se povišenim vrijednostima bilirubina, transferaza i alkalne fosfataze. Potrebno je pratiti jetrene testove.
- Produljenje QT intervala/iznenadna smrt: Opisano je produljenje QT intervala; iznenadna smrt vjerojatno je posljedica poremećaja repolarizacije klijetki. Produljeni QT interval može uzrokovati sincope, epileptički napad i letalni ishod.
- Kontraindicirana je primjena u bolesnika s hipokalemijom, hipomagnezemijom ili QT sindromom. Prije početka liječenja nužno je korigirati elektrolitski poremećaj uz striktno praćenje EKG-a. Zabranjena je istodobna primjena lijekova koji produljuju QT interval i lijekova jakih CYP2A4 inhibitora. U bolesnika s nekontroliranom ili ozbiljnom srčanom bolesti nije uputno liječenje nilotinibom.

Problemi vezani uz bolesti organskih sustava:

- Bolesti jetre: kako se nilotinib metabolizira u jetri, njegova primjena u bolesti jetre treba primjenjivati s oprezom. Ne zna se učinak u bolesnika s ALT-om i/ili AST-om > 2,5 puta od gornje referentne vrijednosti i/ili bilirubina > 1,5 puta od gornje referentne vrijednosti.
- Pankreatitis; primjena uz mjere opreza.

naze druge generacije (dasatinib 140 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan) (razina preporuke 2b). Bolesnici s HLA-identičnim srodnim davateljem ili nesrodnim davateljem (10/10 ili 9/10) koji su mlađi od 55 godina, uz dobar psihofizički bodovni indeks prema ECOG-u⁵⁴ (≤ 2) i dobru bodovnu vrijednost pridruženih bolesti⁵⁵ (≤ 2), preporuka je liječenje alogenom transplantacijom (razina preporuke 1c).

U bolesnika s Ph+ KML-om u blastičnoj krizi pri dijagnozi preporuka je liječenje imatinibom u dozi od 600 – 800 mg/dan s ili bez kemoterapije (razina preporuke 1c). U tih je bolesnika moguće liječenje inhibitorima tirozin kinaze druge generacije s ili bez kemoterapije (dasatinib 140 mg/dan, nilotinib 2x400 mg/dan) (razina preporuke 1c). Bolesnici s HLA-identičnim srodnim davateljem ili nesrodnim davateljem (10/10 ili 9/10 ili 8/10) koji su mlađi od 55 godina uz dobar psihofizički bodovni indeks prema ECOG-u⁵⁴ (≤ 2) i dobru bodovnu vrijednost pridruženih bolesti⁵⁵ (≤ 2), preporuka je liječenje alogenom transplantacijom (razina preporuke 1b).

Bolesnici koji su prethodno liječeni imatinibom

U bolesnika s Ph+ KML-om u ubrzanj fazi koji su liječeni imatinibom preporuka je liječenje inhibitorima tirozin kinaze druge generacije (dasatinib 140 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan) (razina preporuke 1c). Bolesnici s HLA-identičnim srodnim davateljem ili nesrodnim davateljem (10/10 ili 9/10), koji su mlađi od 55 godina uz dobar psihofizički bodovni indeks prema ECOG-u⁵⁴ (≤ 2) i dobru bodovnu vrijednost pridruženih bolesti⁵⁵ (≤ 5), preporuka je liječenje alogenom transplantacijom (razina preporuke 1c).

U bolesnika s Ph+ KML-om u blastičnoj krizi koji su prethodno liječeni imatinibom, preporuka je liječenje inhibitorima tirozin kinaze druge generacije s ili bez kemoterapije (dasatinib 140 mg/dan ili nilotinib 2x400 mg/dan) (razina preporuke 1b). Bolesnicima s HLA-identičnim srodnim davateljem ili nesrodnim davateljem (10/10 ili 9/10 ili 8/10), koji su mlađi od 55 godina, uz dobar psihofizički bodovni indeks prema ECOG-u⁵⁴ (≤ 2) i dobru bodovnu vrijednost pridruženih bolesti⁵⁵ (≤ 2), preporuka je liječenje alogenom transplantacijom (razina preporuke 1b).

Toksičnost liječenja

Kako je učinkovitost inhibitora tirozin kinaze slična, izbor i njihova primjena ovisi i o njihovoj toksičnosti i podnošljivosti. Neželjene reakcije na njih prikazuje tablica 10.

Većina nuspojava za sva tri inhibitora tirozin kinaze ne zahtijevaju prekid liječenja. Mijelosupresija, kardiotoksičnost i hepatotoksičnost, kao i ostale nuspojave, obično se rješavaju smanjenjem doze ili kratkotrajnim prekidom liječenja^{56–58}. Imatinib treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s bolestima bubrega i jetre. U bolesnika na nadomjesnoj terapiji hormonima štitnjače, zbog tireidektomije, može se razviti hipotireoza⁵⁹. Dasatinib s oprezom treba primjenjivati u bolesnika sa značajnom retencijom tekućine⁶⁰, u bolesnika sa srčanim i plućnim bolestima te u bolesti jetre⁶¹. Lijek treba primijeniti s oprezom u QT sindroma i u bolesnika koji primaju antikoagulantu i antitrombocitnu terapiju, zbog mogućnosti krvarenja⁶². Nilotinib zbog mogućeg produljenja QT intervala nije terapija izbora u bolesnika s teškom srčanom bolesti⁶³. Kontraindicirana je primjena nilotiniba u bolesnika s hipokaemijom, hipomagnezemijom ili QT sindromom⁶⁴. Zabranjena je primjena lijekova koji produljuju QT interval i lijekova snažnih CYP2A4 inhibitora⁶⁵. Nilotinib treba s oprezom primjenjivati u slučaju bolesti jetre i nakon pankreatitisa.

LITERATURA

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164.
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1197.
3. Maniatis AK, Amsel S, Mitus WJ, Coleman N. Chromosome pattern of bone marrow fibroblasts in patients with chronic granulocytic leukaemia. *Nature* 1969;222:1278.
4. Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM, Ben-Neriah Y, Daley GQ, Mes-Masson AM et al. The chronic myelogenous leukemia-specific P210 protein is the product of the bcr/abl hybrid gene. *Science* 1986;233:212.
5. Van Etten RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. Available at: <http://www.uptodate.com>. 2011. Accessed May 5th 2011.
6. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.

7. Labar B, Kušec R, Jakšić B, Škare-Librenjak LJ, Načinović-Duletić A, Petričević-Sinčić J et al. Dijagnostičko-terapijski pristup u bolesnika s esencijalnom trombocitemijom. Smjernice Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti – KROHEM. Liječ Vjesn 2010;132:333-9.
8. Editorial Policy: Grading guide. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed October 5th 2011.
9. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-99.
10. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-8.
11. Oláh E, Kiss A, Jakó J. Chromosome abnormalities, clinical and morphological manifestations in metamorphosis of chronic myeloid leukemia. Int J Cancer 1980;26:37-45.
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. (eds) World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. Lyon: IARC Pres; 109-48.
13. Dewald GW, Wyatt WA, Juneau AL, Carlson RO, Zinsmeister AR, Jalal SM et al. Highly sensitive fluorescence in situ hybridization method to detect double BCR/ABL fusion and monitor response to therapy in chronic myeloid leukemia. Blood 1998;91:3357-65.
14. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. Br J Haematol 2002;118:771-7.
15. Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, Barnett MJ, Hogge DE, Nevill TJ et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. Leuk Res 2009;33:271-5.
16. Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S et al. Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate Sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: a phase 2 trial of the GIMEMA CML Working Party. Blood 2009;113:3428-34.
17. Rosti G, Palandri F, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, Gugliotta G et al. GIMEMA CML Working Party. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. Blood 2009;114:4933-8.
18. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2251-9.
19. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362:2260-70.
20. Giles FJ, Rosti G, Beris P, Clark RE, le Coutre P, Mahon FX et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. Expert Rev Hematol 2010;3:665-73.
21. Kantarjian HM, Baccarani M, Jabbour E, Saglio G, Cortes JE. Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors: The Future of Frontline CML Therapy. Clin Cancer Res 2011;17:1674-83.
22. Breccia M, Alimena G. Nilotinib and dasatinib first-line: Are we ready for imatinib replacement? Leuk Res 2011; In press.
23. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2009;23:1054-61.
24. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). Blood 2008;12:76 (abstr 186).
25. Allan NC. Therapeutic options in chronic myeloid leukaemia. Blood Rev 1989;3:45-52.
26. Talpaz M, Kurzrock R, Kantarjian H, Gutterman J. Therapy of chronic myelogenous leukaemia with interferons. Cancer Surv 1989;8:793-8.
27. Simonsson B, Hjorth-Hansen H, Bjerrum OW, Porkka K. Interferon alpha for treatment of chronic myeloid leukemia. Curr Drug Targets 2011;12:420-8.
28. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P et al. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Haematologica 2006;91:513-21.
29. Goldman J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia-status in 2007. Bone Marrow Transplant 2008;42(Suppl):11-3.
30. Irvine DA, Heaney NB, Holyoake TL. Optimising chronic myeloid leukaemia therapy in the face of resistance to tyrosine kinase inhibitors--a synthesis of clinical and laboratory data. Blood Rev 2010;24:1-9.
31. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R et al. German CML Study Group. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. Blood 2010;115:1880-5.
32. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27:6041-51.
33. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SO, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. IRIS Investigators. Five year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006;355:2408-17.
34. Hehlmann R, Saussele S, Lauseker M, Proetel U, Kovalenskaya, Leitner A et al. The German CML Study Group. Randomized Comparison of Imatinib 400 Mg Vs. Imatinib + IFN Vs. Imatinib + AraC Vs. Imatinib after IFN Vs. Imatinib 800 Mg: Optimized Treatment and Survival.

- Designed First Interim Analysis of the German CML Study IV. *Blood* 2008;112:184.
35. Hughes TP, Branford S. Measuring minimal residual disease in chronic myeloid leukemia: fluorescence in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;Suppl 3:266-71.
36. Müller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10.
37. Assouline S, Lipton JH. Monitoring response and resistance to treatment in chronic myeloid leukemia. *Curr Oncol* 2011;18:71-83.
38. Skorski T. Chronic myeloid leukemia cells refractory/resistant to tyrosine kinase inhibitors are genetically unstable and may cause relapse and malignant progression to the terminal disease state. *Leuk Lymphoma* 2011;52 Suppl 1:23-9.
39. Mahon FX, Molimard M. Correlation between trough imatinib plasma concentration and clinical response in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2009;33:1147-8.
40. Hochhaus A, Schenk T, Erben P, Ernst T, La Rosée P, Müller MC. Cause and management of therapy resistance. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:367-79.
41. Sharma P, Mohanty S, Kochupillai V, Kumar L. Mutations in ABL kinase domain are associated with inferior progression-free survival. *Leuk Lymphoma* 2010;51:1072-8.
42. La Rosée P, Deininger MW. Resistance to imatinib: mutations and beyond. *Semin Hematol* 2010;47:335-43.
43. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, Dong H, Elenitoba-Johnson K, Press R et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2009;11:4-11.
44. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009;16:122-31.
45. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Breeden M, Garcia-Manero G, O'Brien S et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. *Blood* 2008;112:53-5.
46. Tanaka R, Kimura S. Abl tyrosine kinase inhibitors for overriding Bcr-Abl/T315I: from the second to third generation. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;8:1387-98.
47. Burke AC, Swords RT, Kelly K, Giles FJ. Current status of agents active against the T315I chronic myeloid leukemia phenotype. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:85-103.
48. Silver RT. The blast phase of chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:387-94.
49. Gotoh M, Tauchi T, Yoshizawa S, Kitahara T, Kiguchi T, Kimura Y et al. Successful prior treatment with dasatinib followed by stem cell transplantation in a patient with CML in blastic crisis with a BCR-ABL mutation. *Int J Hematol* 2010;91:128-31.
50. Olsson-Strömberg U, Hermansson M, Lundán T, Ohm AC, Engdahl I, Höglund M et al. Molecular monitoring and mutation analysis of patients with advanced phase CML and Ph+ ALL receiving dasatinib. *Eur J Haematol* 2010;85:399-404.
51. Gratwohl A, Heim D. Current role of stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:431-43.
52. Velez N, Cortes J, Champlin R, Jones D, Rondon G, Giralt S et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I. *Cancer* 2010;116:3631-7.
53. Saußeles S, Hehlmann R, Gratwohl A, Hochhaus A. Outcome of patients with CML after SCT in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Bone Marrow Transplant*. 2011; In press.
54. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ME et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
55. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
56. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
57. Brunstein CG, McGlave PB. The Biology and Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Oncology* 2001;15:23-31.
58. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T et al. Imatinib Pharmacokinetics and its Correlation With Response and Safety in Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: A Subanalysis of the IRIS Study. *Blood* 2008;111:4022-8.
59. De Groot JW, Zonnenberg BA, Plukker JT, van Der Graaf WT, Links TP. Imatinib Induces Hypothyroidism in Patients Receiving Levothyroxine. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:433-8.
60. Apperley JF, Cortes JE, Kim DW, Roy L, Roboz GJ, Rosti G et al. Dasatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in Accelerated Phase After Imatinib Failure: The START A Trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3472-9.
61. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, Borthakur G, Bruzzi J, Munden R et al. Pleural Effusion in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Treated With Dasatinib After Imatinib Failure. *J Clin Oncol* 2007;25:3908-14.
62. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer* 2009;115:2482-90.
63. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimeena G, Palandri F et al. Nilotinib (Formerly AMN107), a Highly Selective Bcr-Abl Tyrosine Kinase Inhibitor, is Effective in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase Following Imatinib Resistance and Intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.
64. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B et al. Nilotinib in Imatinib-Resistant CML and Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *N Engl J Med* 2006;354:2542-51.
65. Weisberg E, Manley P, Mestan J, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (Nilotinib): A Novel and Selective Inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer* 2006;94:1765-9.